

TRIPLA TERAPIE CU METOTREXAT, LEFLUNOMID ŞI SULFASALAZINĂ LA BOLNAVII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Liliana Groppa – dr. hab. şt. med., prof. univ.,

Oxana Bujor – colab. şt. stag., doctorand,

USMF „Nicolae Testemiţanu”,

Laboratorul Reumatologie IMSP Spitalul Clinic Republican

069022466, oxanabujor@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului a fost aprecierea eficacităţii şi a tolerabilităţii terapiei triple combinate cu metotrexat (MT), leflunomid (LF) şi sulfasalzină (SZ) la pacienţii cu artrită reumatoidă (AR). Rezultatele au arătat că tripla terapie este o metodă foarte efektivă în tratamentul pacienţilor cu AR. Ameliorarea semnificativă conform criteriilor ACR (ACR>50) la finalul studiului se determină la majoritatea pacienţilor care au administrat metotrexat, leflunomid şi sulfasalzină. Aceasta a fost confirmat de dinamica statistică şi clinică pozitivă a indicilor (durerii, redorii, numărul articulaţiilor dureroase şi tumefiate, activităţii AR, VSH, HAQ). Mai mult de cât atât la administrarea triplei terapii s-a micşorat doza medie de administrare concomitentă a glucocorticosterizilor (de la 5,0 la 2,5 mg), la 76% pacienţi au fost suspendate AINS. Acest efect se menţinea pe parcursul la 15 luni la 33,3% pacienţi ce au administrat tripla terapie şi numai la 7,4% pacienţi ce au primit MT şi LF ca monoterapie ($p=0,039$). Acest rezultat se observa în populaţia pacienţilor, selectaţi după principiul “intent-to-treat”, adică în timpul analizei primare a eficacităţii.

Cuvinte-cheie: artrită reumatoidă, terapia combinată

Summary. Efficacy of combined triple therapy methotrexate, leflunomide and sulfasalazine at patients with rheumatoid arthritis

The aim of the study was to assess the efficacy and tolerability of triple therapy with a combination of methotrexate (MT), leflunomide (LF) and Sulfasalazine (SF) in patients with rheumatoid arthritis. Our results showed that triple therapy is very effective in treating patients with RA. Significant improvement on the criteria of the American Association of Rheumatology (ACR > 50) at the end of the study was observed in most patients treated with methotrexate, leflunomide and sulfasalazine. This is confirmed by a statistically and clinically significant with the positive dynamics of indicators (pain, stiffness, painful and swollen joints, RA activity, ESR, HAQ). In addition, the use of triple therapy decreased the average dose of simultaneous use of corticosteroids (from 5,0 to 2,5 mg) and 76% of patients have canceled NSAIDs. Compared with triple therapy, with monotherapy MT and LF were not seen significant differences in the frequency of achieving improvement (ACR > 50), but being more restrained in comparison with triple therapy. This result was observed in a population of patients selected on the basis of "intent-to-treat", i.e. during the primary effectiveness analysis.

Key words: rheumatoid arthritis, combined triple therapy

Резюме. Эффективность комбинированной тройной терапии метотрексатом, лефлуномидом и сульфасалазином у больных ревматоидным артритом

Цель исследования состояла в оценке эффективности и переносимости тройной терапии с комбинацией метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛФ) и сульфасалазина (СФ) у пациентов с ревматоидным артритом. Результаты показали, что тройная терапия является очень эффективной в лечении пациентов с РА. Значительное улучшение по критериям Американской Ассоциации Ревматологов (ACR > 50) в конце исследования наблюдалось у большинства пациентов, получавших метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин. Это подтверждается статистически и клинически со значительной положительной динамикой показателей (боль, скованность, болезненные и припухшие суставы, активности РА, СОЭ, HAQ). Кроме того, при использовании тройной терапии уменьшилась средняя доза одновременного использования глюкокортикостероидов (от 5,0 до 2,5 мг) и 76% больных отменили НПВП. Этот эффект сохранялся в течение 15 месяцев у 33,3% пациентов, получавших тройную терапию, и только 7,4% пациентов, получавших МТ и ЛФ в монотерапии ($p = 0,039$). Данный результат наблюдался в популяции пациентов, отобранных по принципу «intent-to-treat», т.е. во время первичного анализа эффективности.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, комбинированная терапия

Introducere. Privind progresele semnificative în tratamentul artritei reumatoide, terapia acestei maladii rămâne una dintre cele mai actuale probleme în reumatologie [1,3].

Abordările moderne ale tratamentului AR sunt bazate pe "terapia agresivă" [1,5,8], scopul căreia este supresia inflamației autoimune și prevenirea destrucției articulațiilor încă din primele etape ale bolii. În ultimii ani atenția se direcționează în special către studiul posibilităților terapeutice anticitokinice și ale altor, așa numitele preparate biologice, care, privind rezultatele studiului pe termen scurt, se caracterizează prin eficiență clinică înaltă și acțiune antidestructivă în AR [2,3,7]. Cu toate acestea, în tratamentul AR încă sunt înalt evaluate mijloacele tradiționale, care modifică boala (terapia de bază), în primul rând, metotrexatul, leflunomida și sulfasalazina [3,4,9]. Aceste preparate se aplică în tratamentul AR de mulți ani, eficacitatea lor și toleranța au fost studiate (în comparație cu preparatele anticitokinice), nu numai în studiile de scurtă, dar și de lungă durată. Terapia de bază tradițională se caracterizează prin parametri farmaco-economici acceptabili pentru majoritatea pacienților [2,6,7,9]. Diverse oportunități în tratamentul AR și reacțiile individuale ale bolnavilor la unele preparate (atât în plan de eficacitate, cât și toleranță) dictează necesitatea de a dispune de un spectru larg de prepa-

rate de fond în tratamentul AR. Scopul studiului efectuat a constat în evaluarea eficienței și tolerabilității triplei terapii combinate cu metotrexat, leflunomid și sulfasalazina la bolnavii cu artrită reumatoidă.

Material și metode

Pentru realizarea studiului și satisfacerea obiectivelor propuse am selectat un lot de 150 de pacienți, cu diagnosticul de AR, stabilit în conformitate cu criteriile de diagnostic ARA (1987). Studiul s-a desfășurat în baza IMSP Spitalul Clinic Republican, secția Artrologie în perioada anilor 2013-2016.

În studiu au fost incluși 150 de pacienți cu artrită reumatoidă. În rezultatul randomizării, 50 de pacienți primeau terapia tripla combinată (metotrexat+leflunomidă+sulfasalazină), 100 de pacienți cu monoterapie, din care 50 cu metotrexat, alții 50 cu leflunomidă. Ca rezultat toate grupurile de pacienți au fost comparabile după toți indicii clinici și demografici.

Rezultate și discuții**Apprecierea eficacității printre populația de pacienți selectați după principiul "intent-to-treat"**

Spre sfârșitul studiului prezent efectul clinic (ACR > 50) a fost relevant la 28 din 48 (la 58,33%) pacienți, la care li s-au administrat tripla terapie și au fost incluși în contingent după principiul "intent-to-treat". Persistența acestui efect, pe parcursul de la 9 până la 24 de luni de studiu (lipsa reacțiilor adverse, care ar

necesita corecția tratamentului), a fost urmărită la 22 pacienți din 28 (la 78,57%) pacienți. La acești 22 de pacienți, ameliorarea relativă ($ACR > 50$), a fost evidentă la fiecare vizită pe parcursul ultimelor 15 luni din cadrul studiului (9-24 luni). La ceilalți 6 pacienți (21,42%), efectul după criteriile ACR, nu a fost constant pe parcursul (9-24 luni) de studiu. Astfel, printre cei 48 de pacienți, care au administrat tripla terapie și incluși în contingentul "intent-to-treat", criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins la 22 pacienți (45,83%).

Aprecierea eficacității în rândul pacienților selectați după principiul "per protocol"

Din 50 pacienți randomizați pentru administrarea triplei terapii, pe deplin au efectuat studiul fără încălcarea protocolului 39 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului cel puțin 50% de ameliorare după criteriul ACR, a fost marcat la 31 din 39 (79,48%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriul ACR de la 9 la 24 luni de studiu a fost marcată la 28 din 31 (90,32%) pacienți.

Astfel, printre cei 39 pacienți, care au administrat tripla terapie incluși în contingent după principiul "per protocol", criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost realizat la 28 (71,79%) pacienți.

La compararea frecvenței realizării criteriului de bază al eficacității la pacienții, care administrau tripla terapie, în 2 contingente analizate ("intent-to-treat", "per protocol"), devieri semnificative nu au fost depistate ($p=0,355$, după Fisher).

Criterii suplimentare a eficacității (punctele finale secundare ale eficacității)

Toate punctele finale secundare ale eficacității s-au apreciat în rândul pacienților selectați după principiul "intent-to treat". În grupul cu administrare de tripla terapie 20% de ameliorare după criteriul ACR a fost realizat la 34 (87,17%) pacienți, 70% de ameliorare la 19 (48,71%) pacienți, lipsa ameliorării a fost apreciată la 5 (12,82%) pacienți. Criteriului de remisiune clinică după ARA, i-a corespuns 9 (23,07%) pacienți, care au administrat tripla terapie.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28). Activitatea AR, apreciată după indicele DAS28, în grupul cu administrarea terapiei triple, pe parcursul studiului, a scăzut considerabil: de la 4,7 (3,6-6,1) până la 2,6 (0,6-5,4) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La încadrarea în studiu a majorității pacienților (37) din acest grup activitatea AR a fost crescută ($DAS28 > 3,7$). Activitatea moderată a fost constatată numai la 11 pacienți. Spre finalul studiului activitatea crescută persista numai la 4 pacienți din 37 (10,81%). Cu toate că, acești 4 pacienți precoce au părăsit studiul (2 – în rezultatul ineficacității, 1 – în rezultatul reacțiilor adverse și 1 – în rezul-

tatul încălcării protocolului). Activitatea moderată ($DAS28 > 2,4$ - $< 3,7$) spre sfârșitul studiului persista la 3 (8,1%) pacienți. Activitate scăzută spre sfârșitul studiului ($DAS28 > 1,6$ - $< 2,4$) în acest grup, a fost realizată la 9 (24,32%) pacienți.

La 9 (24,32%) pacienți s-a determinat remisiune clinică ($DAS28 < 1,6$). La toți acești pacienți remisiunea clinică medicamentos indusă se menținea pe parcursul studiului și după finalizarea lui (> 1 an, termenul maxim de supraveghere 4 ani). Odată cu creșterea dozelor MT s-a urmărit creșterea efectului triplei terapii.

Efectul clinic veridic ($ACR > 50$), în timpul investigării MT, în doze inițiale 7,5 mg săptămânal, s-a marcat (peste 3 luni) numai la 6 pacienți. Creșterea dozei de MT în componența triplei terapii până la 10 mg pe săptămână, a dus la realizarea efectului clinic veridic încă la 5 pacienți. Creșterea ulterioară a dozei de MT până la 12,5 și 15 mg în săptămână a fost însoțit de dezvoltarea efectului clinic veridic ($ACR > 50$) suplimentar la 1 și 4 pacienți respectiv.

Astfel, printre pacienții la care s-au crescut dozele de MT, se observa creșterea ameliorării precoce 50%, după criteriul ACR. Așadar, creșterea dozei de la 7,5 mg la 10 mg săptămânal, a dus la ameliorarea de 70% la un pacient și la alt pacient – remisiune. Majorarea dozei de MT de la 10 mg la 12,5 mg săptămânal a fost însoțită de 70% de ameliorare la 1 pacient și remisiune la altul, iar creșterea dozei MT de la 15 mg până la doza maximă, administrate în studiu (17,5 mg săptămânal), a indus creșterea efectului de la 50% la 70% la un pacient și încă la 3 pacienți dezvoltarea remisiunii AR.

Nu s-a recurs la creșterea dozei LF peste dozele din inițial 20 mg/zi din cauza ponderii reacțiilor adverse la trecerea peste această doză, care au fost dovedite în alte studii efectuate anterior.

Dinamica indicilor clinici și de laborator. La pacienții cărora li s-a administrat tripla terapie, peste 24 luni de tratament s-a evidențiat un efect clinic pronunțat care a fost însoțit de scăderea redorii matinale, a sindromului algic, a numărului de articulații dureroase și tumefiate și scăderea indicilor de laborator ai inflamației (*tab. 1*).

Astfel, mediana numărului articulațiilor dureroase s-a micșorat de la 22,0 (8,0-36,0) la 9,0 (0-32,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 11 din 39 de pacienți NAD spre sfârșitul studiului nu a depășit 5, la 4 pacienți NAD s-a micșorat până la 1 (inițial NAD la pacienți constituia de la 8 la 32), încă la 3 pacienți NAD s-a micșorat la 0 (inițial NAD la acești pacienți a fost de la 14 la 28).

Mediana numărului articulațiilor tumefiate la pacienții, care au administrat tripla terapie, s-a micșo-

rat de la 15,0 (7,0-29,0) până la 4 (0-10) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La 2 pacienți NAT, spre sfârșitul studiului s-a micșorat până la 1 (inițial NAT la acești pacienți a constituit 11 și 20), la 5 pacienți NAT s-a micșorat până la 0 (inițial NAT la acești pacienți a fost de la 7 la 22).

Tabelul 1

Dinamica indicilor eficacității tratamentului pe fundalul administrării triplei terapii de fond

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilcoxon
NAD	22,0 (8,0-36,0)	9,0 (0,0-32,0)	<0,001
NAT	15,0 (7,0-29,0)	4,0 (0,0-10,0)	<0,001
Durerea articulară SVA, mm	56,0 (14,0-90,0)	12,0 (14,0-90,0)	<0,001
VSH, mm/h	29,0 (7,0-60,0)	14,0 (4,0-55,0)	<0,001
DAS 28	4,7 (3,6-6,1)	2,6 (0,6-5,4)	<0,001
HAQ (puncte)	1,5 (0,37-3,0)	0,5 (0,0-2,5)	<0,001

Mediana durerii articulare (din 100 mm SVA) în acest grup terapeutic s-a micșorat statistic și clinic evident – de la 56,0 (14,0-90,0) mm până la 12 (0-60) mm ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți care au administrat tripla terapie, durerea articulară spre sfârșitul studiului nu a depășit 10 mm, la 3 – a dispărut complet (inițial la acești pacienți durerea a constituit de la 39 la 52 mm). Mediana VSH s-a micșorat de la 29 (7,0-60) până la 14 (4,0-55) mm/h ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La 31 pacienți (79,48%), care au administrat tripla terapie, spre sfârșitul studiului s-au observat indicatori normali ai VSH.

Pe parcursul studiului în grupul cu administrarea triplei terapii autentic a scăzut titrul FR. Mediana FR a scăzut de la 3,0 (0-5,0) până la 0 (0-4,0) puncte ($p=0,004$, criteriul Wilcoxon); (pentru interpretarea titrului FR în puncte, pentru 0 puncte era echivalent titrul $FR<1/120$, pentru 1 punct – titrul $1/40$, pentru 2 puncte titrul $1/80$, pentru 3 puncte – titrul $1/160$ etc.).

Dinamica statusului funcțional. Pe parcursul studiului la pacienții, care administrau tripla terapie, s-a îmbunătățit statutul funcțional: mediana scorului HAQ s-a micșorat de la 1,5 (0,37-3,0) până la 0,5 (0-2,5) puncte ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). Spre sfârșitul studiului dereglări minime funcționale (valorile HAQ de la 0 la 1,0) au fost urmărite la 27 (69,23%) pacienți, la 11 (28,2%) pacienți acestea au fost moderate (valorile HAQ de la 1,1 la 2,0) și numai la 1 pacient – marcate (valorile HAQ 2,5). Această pacientă a ieșit din studiu peste 9 luni în legătură cu dezvoltarea distrofiei retinei și ineficienței terapiei.

Aprecierea eficacității monoterapiei cu MT

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul “intent-to-treat”

Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic ($ACR>50$) a fost marcat la 19 din 47 (40,42%) pacienți, care au administrat monoterapie cu MT și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Printre pacienții, la care s-a atins efectul clinic veridic ($ACR>50$), stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 4 din 19 (la 21,05%) pacienți. La acești 4 pacienți 50% ameliorare după ACR s-a notat în timpul fiecărei vizite.

Astfel, criteriul de bază a eficacității în acest studiu a fost atins, la 4 din 47 (la 8,51%) pacienți, la care s-a administrat monoterapia cu MT și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul “per protocol”

Din 50 pacienți, randomizați pentru administrarea de monoterapie cu MT, au finisat studiul fără încălcarea protocolului 25 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului 50% de ameliorare după criteriile ACR s-a urmărit la 11 din 25 (44%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriile ACR pe parcursul a ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a lună) de studiu în acest grup s-a urmărit la 3 din 11 (la 27,27%) pacienți.

Astfel printre cei 25 pacienți, care au administrat monoterapie cu MT și incluși în studiu după principiul “per protocol”, criteriul de bază a eficacității a fost atins la 3 (12%) pacienți.

În cadrul comparației frecvenței de atingere al criteriului principal al eficacității la pacienții care administrau monoterapie cu MT în două contingente analizate (“intent-to-treat” și “per protocol”), diferențe statistice nu s-au atestat ($p=0,596$, metoda Fisher).

Criterii suplimentare ale eficacității (punctele finale secundare ale eficacității)

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 17 (68%) pacienți, 70% de ameliorare – la 4 (16%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 4 (16%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după ARA corespundeau 4 (16%) pacienți, care au administrat monoterapie cu MT.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28).

La pacienții care au administrat monoterapie cu MT, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,5 (3,2-6,0) până la 3,3 (1,0-6,6) ($p<0,001$, criteriul Wilcoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 27) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($DAS28>3,7$). Excepție au făcut doar 2 paci-

enți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei (DAS28>2,4-<3,7). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 5 (25%) pacienți din acest grup (la 5 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu RA). Activitate moderată a rămas la 11 (44%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică (DAS28>1,6-<2,4) s-a urmărit la 9 (36%) pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR (DAS28<1,6) s-a dezvoltat la 4 (16%) pacienți.

Efectul monoterapiei cu MT depindea de doza administrată de preparat. La administrarea de MT în doza de 7,5 mg în săptămână, efectul clinic veridic (ACR>50) a fost realizat doar la 4 pacienți. Majorarea dozei MT până la 10 mg pe săptămână a determinat dezvoltarea efectului clinic veridic încă la 4 pacienți. Creșterea suplimentară a efectului terapiei cu dezvoltarea ACR>50 s-a urmărit la un pacient prin majorarea dozei MT până la 15 mg pe săptămână și, încă la 2 prin majorarea maximală a dozei de MT până la 17,5 mg pe săptămână.

La 4 din 8 pacienți majorarea dozei de MT (mai mult de 10 mg pe săptămână), după ce efectul terapiei a atins ACR>50, a determinat creșterea eficacității (ACR>70 sau remisiunea). Majorarea dozei MT până la 12,5-15 mg în săptămână a fost însoțită de atingerea a 70% de ameliorare după criteriile ACR, iar creșterea dozei de mai departe până la 17,5 mg în săptămână a dus la dezvoltarea remisiunii AR la un pacient.

Dinamica indicilor clinici și de laborator

În grupul cu administrare de MT, în decurs de 24 de luni de studiu s-a notat dinamica pozitivă a rigidității matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și indicilor de laborator ai inflamației (tab. 2).

Tabelul 2

Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului în timpul monoterapiei cu metotrexat

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilcoxon
NAD	23,0 (8,0-38,0)	12,0 (0,0-38,0)	< 0,001
NAT	13,0 (6,0-25,0)	4,0 (0,0-29,0)	< 0,001
Durerea articulară SVA, mm	51,0 (30,0-90,0)	20,0 (0,0-91,0)	< 0,001
VSH, mm/h	30,0 (5,0-62,0)	18,0 (7,0-50,0)	< 0,001
DAS28	4,5 (3,2-6,0)	3,3 (1,0-6,6)	< 0,001
HAQ (puncte)	2,0 (0,4-3,0)	0,75 (0,0-3,0)	< 0,001

NAD mediu a scăzut de la 23,0 (8,0-38,0) la 12,0 (0-38) (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La 7 pacienți până la sfârșitul studiului NAD nu depășea 5, la doi

a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). La un pacient spre sfârșitul studiului articulații dureroase nu au fost depistate (la acest pacient inițial au fost observate 26 articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 13,0 (6,0-25,0) la 4,0 (0-29,0) (p<0,001, criteriul Wilcoxon). La 13 pacienți tratați cu MT în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial la acești pacienți, NAT a fost cuprins între 6 și 18), la trei pacienți, la sfârșitul studiului articulații tumefiate n-au fost observate (inițial la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

La pacienții din grupul cu monoterapie MT a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA medie a fost egal cu 51,0 (30,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-91,0) mm (p < 0,001, criteriul Wilcoxon).

La 6 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului la pacienții, care au primit monoterapie cu MT, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 30,0 (5,0-62,0) la 18,0 (7,0-50,0) mm/oră (p<0,001, criteriul Wilcoxon). La 17 (63,0%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienți din grupul monoterapiei cu MT în timpul studiului nivelul de FR nu s-a schimbat: inițial FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 24 de luni – 3,0 (0,0-5,0) puncte (p = 0,267, criteriul Wilcoxon).

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere ai pacienților din grupul monoterapiei cu MT s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,0 (0,37-3,0) la 0,75 (0,0-3,0) puncte (p < 0,001, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 8 (32%) pacienți au avut tulburări funcționale minime (valori de HAQ 0 – 1,0), 9 pacienți (36%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 8 (32%) pacienți și-au exprimat tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0). Tulburări exprimate a statusului funcțional s-au observat la pacienții, excluși din studiu, datorită ineficienței tratamentului, respectiv, după 18 și 21 de luni.

Aprecierea eficacității monoterapiei cu LF

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selectați după principiul "intent-to-treat"

Spre sfârșitul studiului efectul clinic veridic (ACR>50) a fost marcat la 25 din 49 (51%) pacienți, care au administrat monoterapie cu LF și incluși în contingent după principiul "intent-to-treat".

Printre pacienții, la care s-a atins efectul clinic veridic ($ACR > 50$), stabilitatea acestui efect pe parcursul ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a) de studiu (în lipsa fenomenelor nedorite, care au necesitat corecția tratamentului) s-a urmărit la 9 din 25 (la 36%) pacienți. La acești 9 pacienți 50% ameliorare după ACR s-a notat în timpul fiecărei vizite.

Astfel, criteriul de bază al eficacității în acest studiu a fost atins, la 9 din 49 (la 18,36%) pacienți, la care s-a administrat monoterapia cu LF și incluși în contingent după principiul “intent-to-treat”.

Analiza eficacității în contingentul de pacienți, selecția după principiul “per protocol”

Din 50 pacienți, randomizați pentru administrarea de monoterapie cu LF, au finisat studiul fără încălcarea protocolului 21 pacienți. Spre sfârșitul tratamentului 50% de ameliorare după criteriile ACR s-a urmărit la 10 din 21 (47,61%) pacienți. Persistența a 50% de ameliorare după criteriile ACR pe parcursul a ultimelor 15 luni (de la a 9-a la a 24-a lună) de studiu în acest grup s-a urmărit la 8 din 10 (la 80%) pacienți.

Astfel printre cei 21 pacienți, care au administrat monoterapie cu LF și incluși în studiu după principiul “per protocol”, criteriul de bază a eficacității a fost atins la 8 (38%) pacienți.

În cadrul comparației frecvenței de atingere al criteriului principal al eficacității la pacienții care administrau monoterapie cu LF în două contingente analizate (“intent-to-treat” și “per protocol”), diferențe statistice nu s-au atestat ($p = 0,711$, metoda Fisher).

Criterii suplimentare ale eficacității (punctele finale secundare ale eficacității).

În grupul cu administrarea de monoterapie 20% de ameliorare după criteriile ACR au fost atinse la 15 (71,42%) pacienți, 70% de ameliorare – la 5 (23,8%) pacienți, lipsa ameliorării a fost notată la 3 (14,28%) pacienți. Criteriilor de remisiune clinică după ARA corespundeau 5 (23,8%) pacienți, care au administrat monoterapie cu LF.

Dinamica activității bolii (indicele DAS28).

La pacienții care au administrat monoterapie cu LF, pe parcursul studiului activitatea AR evident a scăzut: mediana indicelui DAS28 s-a micșorat de la 4,7 (3,7-6,5) până la 3,1 (1,0-6,1) ($p < 0,001$, criteriul Wilkoxon). La includerea în studiu la majoritatea pacienților (la 21) din acest grup a fost activitate înaltă a AR ($DAS28 > 3,7$). Excepție au făcut doar 3 pacienți, la care inițial s-a urmărit activitate moderată a maladiei ($DAS28 > 2,4 - < 3,7$). Spre sfârșitul studiului, activitate înaltă a rămas doar la 3 (14,28%) pacienți din acest grup (la 1 în legătură cu ineficacitatea, la 2 – în legătură cu RA). Activitate moderată a rămas la 12 (57,14%) pacienți. Spre sfârșitul studiului activitate mică ($DAS28 > 1,6 - < 2,4$) s-a urmărit la 6 (28,57%)

pacienți din grupul cu administrarea monoterapiei cu MT. Remisiune clinică a AR ($DAS28 < 1,6$) s-a dezvoltat la 6 (28,57%) pacienți.

Dat fiind faptul că doza de LF nu a fost labilă și a constat în 20 mg în zi – nu au putut fi efectuate cercetările efectului clinic dependent de doză. Această s-a efectuat datorită descrierii apariției reacțiilor adverse multiple în cazul trecerii dozei de 20 mg zi la LF și abolirii efectului clinic pozitiv prin debutul și amplificarea RA.

Dinamica indicatorilor clinici și de laborator.

În grupul cu administrare de LF, în decurs de 24 de luni de studiu s-a notat dinamica pozitivă a rigidității matinale, gravitatea sindromului algic, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate și indicilor de laborator ai inflamației (tab. 3).

NAD mediu a scăzut de la 22,0 (9,0-37,0) la 10,0 (0-35) ($p < 0,001$, criteriul Wilkoxon). La 5 pacienți până la sfârșitul studiului NAD nu depășea 5, la 4 a fost egal cu 1 (inițial la acești pacienți NAD a fost, respectiv, 10 și 14). La un pacient spre sfârșitul studiului articulații dureroase nu au fost depistate (la acest pacient inițial au fost observate 28 articulații dureroase).

Numărul mediu de articulații tumefiate a scăzut de la 15,0 (7,0-26,0) la 5,0 (0-24,0) ($p < 0,001$, criteriul Wilkoxon). La 11 pacienți tratați cu LF în monoterapie, NAT la sfârșitul studiului nu a depășit 4, la cinci dintre ele a scăzut la 1 (inițial la acești pacienți, NAT a fost cuprins între 6 și 18), la 5 pacienți, la sfârșitul studiului articulații tumefiate n-au fost observate (inițial la acești pacienți NAT a fost, respectiv, 8, 15 și 19).

Tabelul 3

Dinamica indicilor de eficacitate a tratamentului în timpul monoterapiei cu leflunomid

Indicatori	Inițial	Peste 24 luni	Criteriul Wilkoxon
NAD	22,0 (9,0-37,0)	10,0 (0,0-35,0)	$< 0,001$
NAT	15,0 (7,0-26,0)	5,0 (0,0-24,0)	$< 0,001$
Durerea articulară SVA, mm	53,0 (35,0-90,0)	20,0 (0,0-80,0)	$< 0,001$
VSH, mm/h	37,0 (10,0-65,0)	12,0 (5,0-40,0)	$< 0,001$
DAS28	4,7 (3,7-6,5)	3,1 (1,0-6,1)	$< 0,001$
HAQ (puncte)	2,5 (0,45-3,0)	0,75 (0,0-1,5)	$< 0,001$

La pacienții din grupul cu monoterapie LF a scăzut semnificativ durerea articulară. Dacă la începutul studiului SVA medie a fost egal cu 53,0 (35,0-90,0) mm, la sfârșitul studiului a fost de 20,0 (0,0-80,0) mm ($p < 0,001$, criteriul Wilkoxon). La 9 pacienți din acest grup durerea nu depășea 10 mm. Indicii înalți

de exprimare a durerii au fost la pacienții care au fost excluși prematur din studiu.

În timpul studiului la pacienții, care au primit monoterapie cu LF, au scăzut în mod semnificativ valorile medii de VSH, de la 37,0 (10,0-65,0) la 12,0 (5,0-40,0) mm/oră ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La 18 (85,71%) pacienți, VSH a revenit la normal până la sfârșitul studiului.

La pacienții din grupul monoterapiei cu LF în timpul studiului nivelul de FR s-a schimbat: inițial FR mediu a fost de 3,0 (0,0-5,0) puncte, după 24 de luni – 1,0 (0,0-1,5) puncte ($p = 0,002$, criteriul Wilcoxon).

Dinamica statusului funcțional. În perioada de supraveghere ai pacienților din grupul monoterapiei cu LF s-a îmbunătățit în mod semnificativ statutul funcțional: media de HAQ a scăzut de la 2,5 (0,45-3,0) la 0,75 (0,0-1,5) puncte ($p < 0,001$, criteriul Wilcoxon). La sfârșitul studiului 8 (42,85%) pacienți au avut tulburări funcționale minimale (valori de HAQ 0 – 1,0), 7 pacienți (33,33%) – tulburări moderate (valori de HAQ de la 1,1 până la 2,0) și 6 (28,57%) pacienți și-au exprimat tulburări funcționale evidente (valori de HAQ de la 2,1 până la 3,0). Tulburări exprimate a statusului funcțional s-au observat la pacienții, excluși din studiu, datorită ineficienței tratamentului, respectiv, după 18 și 21 de luni.

Discuții

Rezultatele noastre au arătat că tripla terapie este foarte eficientă în tratarea pacienților cu AR. O îmbunătățire semnificativă cu privire la criteriile a Asociației Americane de Reumatologie (ACR>50) la sfârșitul studiului a fost observat la majoritatea pacienților, care au primit metotrexat, leflunomid și sulfasalazină. Acest lucru este confirmat statistic și clinic prin dinamica pozitivă semnificativă aproape la toți indicatorii utilizați ai eficacității (durere, redoare, numărul articulațiilor dureroase și tumefiate, activitatea AR, valoarea VSH, indicele funcțional HAQ). În plus, utilizarea de tripla terapie a scăzut doza medie zilnică în utilizarea simultană de glucocorticosteroizi (de la 5,0 până la 2,5 mg) și la 76% pacienți a anulat medicația anti-inflamatorii non-steroidiene.

În comparație cu tripla terapie de bază monoterapia cu MT și LF nu au fost stabilite diferențe semnificative în frecvența de realizare a unei îmbunătățiri semnificative (ACR>50), însă fiind mai rezervată la comparație cu tripla terapie. Acest efect clinic după 24 de luni de tratament a fost observat la aproximativ 40,7% pacienți tratați cu monoterapie cu MT și LF ($p = 0,174$). Cu toate acestea, a fost observată importanța avantajului de tripla terapie de fond, stabilizată de un efect clinic semnificativ a (ACR>50). Acest efect a persistat timp de cel puțin 15 luni la 33,3% pacienți tratați cu tripla terapie, și numai la 7,4% pa-

cienți tratați cu monoterapie cu MT și LF ($p = 0,039$). Acest rezultat a fost observat în populația de pacienți, selectați pe principiu “intent-to-treat”, adică, în timpul analizei principale de eficacitate. Aproape de o diferență semnificativă ($p = 0,061$) în favoarea triplei terapii a fost, de asemenea, obținute în cursul de analiză suplimentară a eficacității la pacienții selectați pe principiu “per protocol”.

Concluzii. După datele studiului randomizat cu durată de 24 luni, tripla terapie de bază (administrarea concomitentă a metotrexatului, leflunomidei și sulfasalazinului) a fost înalt efectivă la bolnavii cu AR de activitate înaltă. O ameliorare însemnată după criteriile Colegiului American al Reumatologilor (ACR>50) s-a obținut la 31 din 39 bolnavi (79,48%), inclusive la 9 bolnavi (23,07%) s-a dezvoltat remisiune clinică.

Administrarea triplei terapii de bază s-a caracterizat printr-o însemnată stabilitate a efectului clinic ACR>50. El s-a menținut pe perioada a nu mai puțin de 15 luni de cercetare la 28 (90,32%) din bolnavi ce au primit acest tratament și doar la 3 din 11 (27,27%) bolnavi ce au primit monoterapie cu metotrexat și 8 din 10 (80%) care au administrat LF ($p = 0,039$). Evidența însănătoșire (ACR>50), la fel și remisiune clinică stabilă s-a păstrat la toți cei 28 pacienți, la care tripla terapie de bază a fost prelungită după încheierea cercetării.

Bibliografie

1. American College of Rheumatology *Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines*. Arthritis Rheum. May 2015;39(5), p. 713-722.
2. Emery P. *Treatment of rheumatoid arthritis*. BMJ. Jan 21 2015;332(7534), p. 152-155.
3. Firestein GS. *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis*. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2016, chap. 65.
4. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis*: 2015 Update. Arthritis Rheum 2015;46(2), p. 328-346.
5. Lee DM, Weinblatt ME. *Rheumatoid arthritis*. Lancet. Sep 15 2014;358(9285), p. 903-911.
6. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. *Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Rheumatology (Oxford). Oct 2016;48(10), p. 1309-1313.
7. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med. May 20 2015;350(21), p. 2167-2179.
8. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59(6), p. 762-784.
9. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. *New therapies for treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet. 2012 Dec 1;370(9602), p. 1861-1874.